

氏 名	杉岡 優子
学 位 の 種 類	博士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 5719 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Acquired Leptin Resistance by High-fat Feeding Reduces Inflammation from Collagen Antibody-induced Arthritis in Mice (高脂肪食誘導レプチン抵抗性マウスではコラーゲン誘発性関節炎が抑制される)
論 文 審 査 委 員	主 査 中村 博亮 教授 副 査 藤本 繁夫 教授 副 査 三木 隆己 教授

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】関節リウマチ(RA)では、肥満の患者はやせの患者より死亡率が低いと報告されており、疾患への脂質の関与が着目されている。脂肪細胞分泌ホルモンの1つであるレプチンは、主に食欲を抑制する物質であるが、関節炎の促進作用も有している。また、レプチンが過剰にもかかわらず反応性が低下する現象(レプチン抵抗性)があり、これが肥満の要因とされているが、免疫への影響については十分解明されていない。今回、レプチン抵抗性を獲得した高脂肪食誘導肥満マウスを作成し、マウス抗 II 型コラーゲン抗体による関節炎モデルにてレプチン抵抗性が関節炎に及ぼす影響について検討した。

【方法】4 週齢の C57BL/6J マウスを使用し、肥満群には高脂肪食(脂肪 50%)、通常群には通常食(脂肪 11%)を投与。6 週間の食餌投与後、両群でレプチンに対する反応性を確認し、Day0 および Day1 に抗 II 型コラーゲン抗体カクテルを各 3mg, Day 3 に LPS を 50mg 腹腔内投与し関節炎を誘導した。関節炎スコア、組織学的変化を指標に関節炎の発症進展の差異を調べた。

【結果】末梢レプチン濃度は肥満群で通常群と比較し約 5 倍の上昇を認めた。肥満群において、通常群でみられたような、末梢へのレプチン投与による有意な体重減少が認められず、末梢でのレプチン抵抗性を獲得していた。これらのマウスに関節炎を誘導したところ、関節炎スコアにて肥満群では通常群と比較し約 30%の炎症が抑制され、統計学的にも有意差($p<0.01$)を認めた。また、膝関節の組織にても、肥満群の関節軟骨損傷スコアが 76%の抑制を示し、統計学的有意差($p<0.001$)を認めた。

【結論】高脂肪食誘導肥満マウスにレプチン抵抗性が成立することにより、末梢にレプチンが多量に存在するにもかかわらず、誘導性関節炎の進展が抑制されることが明らかになった。このことより、レプチン反応性の低下現象は、肥満 RA 患者において、炎症の進展が抑制される一因として関与している可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

関節リウマチ(RA)において、肥満の患者は非肥満者に比較して死亡率が低いという報告があり、疾患の重症度に脂質代謝が関与している可能性が高い。脂肪細胞分泌ホルモンの一種であるレプチンは、主に食欲を抑制するホルモンであるが、同時に関節炎を促進する作用も有している。一方、レプチンが過剰に存在するにもかかわらず生体の反応性が低下する現象(レプチン抵抗性現象)の存在が確認されている。これが肥満の一要因とされているが、併発する関節炎に与える影響については十分解明されていない。今回、我々はレプチン抵抗性を獲得した高脂肪食誘導肥満マウスを作製した。関節炎を併発させ、レプチン抵抗性現象が関節炎に与える影響について検討することを本研究の目的とした。

4 週齢の C57BL/6J マウスを使用し、高脂肪食(脂肪 50%)を 6 週間投与して肥満群を、通常食(脂肪 11%)を同様に 6 週間投与して通常群を作製した。両群でレプチンに対する反応性を確認したのち、0、1 日目に抗 II 型コラーゲン抗体カクテルを各 3mg, 3 日目に LPS を 50mg 腹腔内投与し、関節炎を

誘導した。関節炎スコア，組織学的変化を指標に、関節炎の発症進展の差異を両群間で比較検討した。

末梢レプチン濃度は肥満群で通常群と比較し約 5 倍の上昇を認めた。肥満群において、通常群でみられたような、末梢へのレプチン投与による有意な体重減少が認められず、肥満マウスにおけるレプチン抵抗性現象の獲得が確認できた。これらのマウスに関節炎を誘導したところ、関節炎スコアにて通常群と比較し、約 30%の低下が確認され、統計学的にも有意差 ($p < 0.01$) を認めた。また、膝関節の組織像においても、レプチン抵抗性肥満マウスにおいては関節軟骨損傷程度が有意に抑制されていた。高脂肪食誘導肥満マウスにおいては、レプチン抵抗性現象が獲得され、末梢血中にレプチンが多量に存在するにもかかわらず、誘導性関節炎の進展が抑制されることが明らかになった。

以上の研究結果は、レプチン抵抗性現象が肥満 RA 患者における関節炎の抑制に関与している事を示唆した有用な知見である。よって本研究は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。